

UITZICHT OP INZICHT

PROF. DR. HANS VAN DER STEEN

UITZICHT OP INZICHT

Oplage	500
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Canon Business Services

ISBN 978-94-91462-21-4

© Prof. dr. Hans van der Steen, oratiereeks Erasmus MC
13 juni 2014

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

UITZICHT OP INZICHT

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar met
als leeropdracht Visuele informatieverwerking
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 13 juni 2014

door

PROF. DR. HANS VAN DER STEEN

*Meneer de Rector Magnificus.
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Inleiding

Op weg naar de Aula van deze Erasmus Universiteit waren uw zintuigen voortdurend actief om u in goede banen te leiden. Zelfs op vrijdag de 13^{de} hebben de meesten onder u ogenschijnlijk moeiteloos en zonder nadenken hun weg kunnen vinden. Dat u hier veilig aangekomen bent, heeft u te danken aan de informatiestroom die binnenkomt via uw gezichtsvermogen, gehoor, evenwicht, tast, reuk en mogelijk ook uw smaak. Uw zintuigen zijn de eerste schakel in het proces van informatieverwerking. De volgende stappen vinden plaats in uw hersenen. Deze zijn essentieel voor het filteren van de stroom aan informatie, het integreren van verschillende prikkels en het aanzetten tot actie. Dit complexe proces stelt u in staat adequaat en snel te reageren. Hierdoor struikelt u in een stad als Rotterdam, waar altijd gebouwd wordt, niet over onverwachte obstakels.



Figuur 1: Uitzicht op de bouwput rond de modernisering van het centraal station in Rotterdam.

Deze situatie verandert bij geheel of gedeeltelijk verlies van één of meer zintuigen.

Uitval van een zintuig zoals het gezichtsvermogen leidt niet alleen tot een zintuiglijke beperking, maar grijpt in op het hele leven van een persoon: Dagelijkse activiteiten zoals zelfzorg, mobiliteit, sociale contacten, opleiding en werk worden bemoeilijkt.

Vanuit een revalidatie centrum als Koninklijke Visio wordt professionele ondersteuning geboden aan mensen met een visuele beperking. Het doel is om hen in staat te stellen zo zelfstandig mogelijk deel te nemen aan het maatschappelijk leven. De expertise die revalidatie instellingen ontwikkeld hebben, wordt gevoed door een nauwe samenwerking tussen wetenschap en praktijk. Voor een optimaal revalidatieproces is het noodzakelijk te weten wat de beste adviezen of hulpmiddelen zijn voor een persoon en welke interventies effectief zijn. De wetenschap levert een bijdrage aan het beantwoorden van deze vragen door onderzoek en het ontwikkelen van nieuwe technieken en hulpmiddelen.

Koninklijke Visio heeft de leerstoel visuele informatie verwerking ingesteld aan de Erasmus Universiteit om de brug tussen wetenschap en revalidatie praktijk verder te verstevigen.

Dit lijkt een heel logische stap in een tijd waarin veel belang wordt gehecht aan maatschappelijke relevantie van wetenschappelijk onderzoek, maar de samenwerking tussen wetenschap en praktijk is niet altijd zo vanzelfsprekend geweest.

Vanuit de leeropdracht visuele informatieverwerking wil ik u laten zien hoe in de loop van de eeuwen de wetenschappelijke inzichten en de positie van mensen met een visuele beperking zijn veranderd.

Terug in de tijd

An het einde van de Middeleeuwen en begin van de Renaissance tastten de geleerden nog grotendeels in het duister over de werking van het visueel systeem.

In het dagelijkse leven kwam het er op neer dat wanneer men slechtziend of blind was men min of meer tot de bedelstaf was veroordeeld. Hoewel men wel al brillen kende om visusklachten te verhelpen, werden deze vooral door de wetenschappers van die tijd zelf gebruikt. De gewone bevolking kreeg het advies traditionele middelen te gebruiken, zoals kraaienogen om de nek en varkensgras.



*Het visueel systeem
volgens Leonardo da Vinci.*



*De parabel der Blinden
van Pieter Bruegel de oudere*

Figuur 2: Links: het visueel systeem volgens Leonardo da Vinci. Rechts: het schilderij de parabel der Blinden van Pieter Bruegel de oudere.

The eyes of a Crowe hung about the neck, strengthneth a weake sight, and doth preserve the eyes: the roote of swines grasses or knot grasse dryed in the decrease of the Moone, and hung about the neck, doth also conserve and strenghten the sight. (...) Also longe Comings and frictions of the head



Figuur 3: Vertaling tekst William Bailey, (Oxford 1616): De ogen van een kraai om de nek gehangen, versterken het verzwakte gezichtsvermogen en behouden de ogen. De wortels van varkensgras gedroogd bij afnemende maan behouden en versterken ook het gezichtsvermogen. (...) Links onder: een brillendragende geleerde, rechts onder: Een blinde met 'blindengeleide hond'.

In dezelfde periode vond een wetenschappelijke revolutie plaats.

Men doorgrondde de natuurkundige principes van licht als straling. Johannes Kepler (1571-1630) beschreef hoe lichtstralen op het netvlies van het oog geprojecteerd worden en daar een afbeelding van de wereld om ons heen vormen. Dit inzicht loste echter nog niet de vraag op hoe we de wereld om ons heen waarnemen. Hoe nemen we bijvoorbeeld vorm waar of de grootte van een voorwerp of de afstand waarop een voorwerp zich bevindt?

René Descartes (1596-1650) probeerde het natuurkundig verschijnsel licht te koppelen aan de waarneming, maar mistte uiteindelijk de benodigde kennis over de anatomie en fysiologie van de hersenen.



René Descartes

Figuur 4: Links: Het zien volgens Descartes. Visuele projecties van een pijl worden accuraat afgebeeld op het netvlies, maar over de verwerking daarna tastte hij in het duister. Rechts: Rene Descartes geschilderd door Frans Hals.

De blinde medemens werd door de wetenschappers uit die tijd ook onderwerp van discussie.

William Molyneux (1656-1698) stelde de vraag:

“Kan een persoon die vanaf de geboorte blind is en plotseling zijn gezichtsvermogen terugkrijgt, op grond van het functieherstel van het oog voorwerpen onderscheiden?” Het antwoord van Molyneux was ontkennend. Hij stelde dat het zien aangeleerd is: “Het is niet het oog dat ziet, maar de ziel” (*Dioptrica nove*, London, 1692). Dit antwoord is een van de eerste aanwijzingen dat men beseft dat bij het zien niet alleen het oog betrokken is, maar ook datgene wat er achter zit.

Betekenis voor de dagelijkse praktijk

Voor de blinde en slechtziende medemens hadden deze discussies weinig praktische betekenis. Op enkele uitzonderingen na, was het geen gemakkelijke tijd als men blind of slechtziend was. Men was vooral afhankelijk van familie of liefdadigheid. Het duurde tot het begin van de 19^{de} eeuw voordat de zorg voor blinden meer maatschappelijke aandacht kreeg.

Deze ontwikkelingen kwamen voort uit het gedachtegoed van de vrijmetselarij. In 1784 wordt in Parijs de eerste school voor blinde kinderen opgericht. Amsterdam volgt in 1808 met de oprichting van het Instituut tot Onderwijs van de Blinden.

Een van de belangrijkste bijdragen aan de maatschappelijke ontwikkeling van blinden en slechtzienden uit die tijd kwam niet voort uit de wetenschap, maar uit eigen geledingen. Het was Louis Braille (1809-1852), die het braille schrift ontwikkelde en met dit inzicht de wereld ontsloot voor de lotgenoten van zijn tijd¹.



Figuur 5: Portret van Louis Braille (1809-1852) met rechts zijn naam in Braille schrift.

¹ Zien met het geheugen. Louis Braille was op vijfjarige leeftijd door een infectie volledig blind geworden. Hij kon goed leren en gebruikte daarbij vooral zijn geheugen. Thuis leerde Louis zichzelf het alfabet doordat zijn vader spijkers in het hout sloeg in de vorm van de letters van het alfabet. Door ze aan te raken leerde hij ze herkennen. Toen hij 10 jaar was ging hij naar een speciale school voor blinden waar gebruik werd gemaakt van een reliëf schrift. Louis bedacht dat het gebruik van punten veel gemakkelijker zouden zijn. Hij kwam op dat idee door een artillerie officier in het Franse leger die een soort spijkerschrift had ontwikkeld. Daarmee konden militairen 's nachts boodschappen overbrengen naar het front. Na een jaar van uitproberen en verbeteren had Louis Braille een manier gevonden om alle letters van het alfabet, de accenten, de leestekens en wiskundige tekens een vorm te geven. Rond het jaar 1840 werd de eerste drukmachine voor het brailleschrift ontworpen evenals een wereldbol met de letters in braille en een klok met braillecijfers. Tot op de dag van vandaag speelt het braille schrift een belangrijke rol.

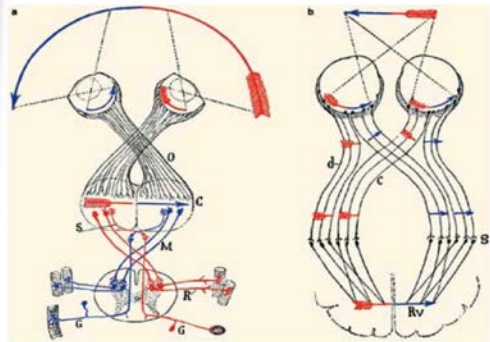
Wetenschappelijke ontwikkelingen en inzichten in de 19^{de} eeuw

De belangrijkste inzichten over de werking van het visueel systeem kwamen voort uit de anatomie: Er werd steeds meer bekend over de structuur van het oog en de verbindingen van het oog met het visueel systeem in de hersenen. De samenhang tussen vorm en functie werd steeds inzichtelijker.

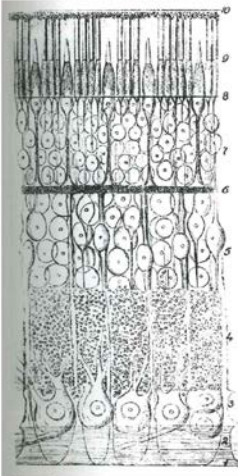
Door de bijdragen van von Gudden, Ramon y Cajal, Schultz en Brodmann nam de kennis over de bouw van het oog en de verschillende gebieden van de hersenschors sterk toe.



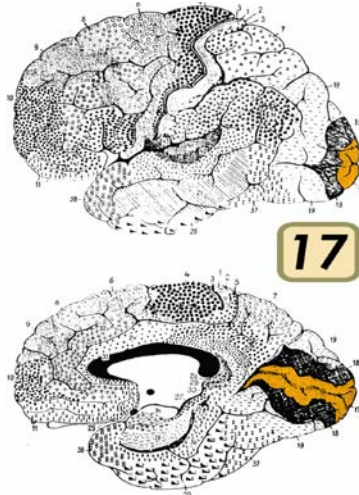
Ramon Y Cajal



Figuur 6: Foto van Ramon Y Cajal in zijn werkkruimte. Rechter paneel: Tekening van Ramon Y Cajal van het visueel systeem met a) volledige kruising van de oogzenuwvezels en b) de gedeeltelijke kruising van de oogzenuwen. Let op het verschil in de afbeelding van de pijl op het netvlies.



Het netvlies met daarin de staafjes en kegeltjes (Schultz)



*De indeling van de cortex volgens Brodmann.
Gebied 17 is de primaire visuele schors*

Figuur 7: Linker paneel: Tekening van het netvlies met daarin staafjes en kegeltjes (Schultz) Rechter paneel: De indeling van de cortex in verschillende gebieden volgens Brodmann. Gebied 17 is de primaire visuele schors.

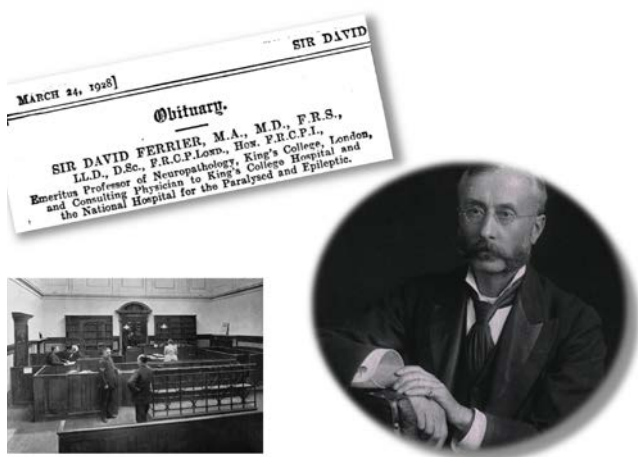
Hierdoor nam de kennis over de bouw van het oog en de verschillende gebieden van de hersenschors sterk toe.

Waarom leidden deze inzichten?

De belangrijkste inzichten uit deze tijd waren dat het oog gespecialiseerde cellen heeft voor de lichtreceptie (zoals de staafjes en kegeltjes in het oog) en dat er verschillende gebieden zijn in de hersenen die elk een specifieke rol vervullen bij de verwerking van visuele informatie.

Vooraf voor de klinische wetenschap was het inzicht dat lokale hersenbeschadigingen specifieke uitval van visuele informatieverwerking geven van groot belang. Een aantal bekende uitvalsverschijnselen zoals halfzijdig neglect, Balint syndroom en hemianopsie vinden hun oorsprong in deze tijd².

Hoewel deze bevindingen van groot belang waren voor de diagnostiek en behandeling van patiënten in de kliniek, was de waardering voor deze onderzoekers in hun eigen tijd lang niet altijd even groot. Zo kreeg David Ferrier veel eretiteln en eredoctoraten, maar werd publiekelijk vanwege zijn experimenten fel belaagd door tegenstanders, die hem zelfs voor de rechter sleepten.



Figuur 8: Overlijdensbericht van Sir David Ferrier in 1928.

² David Ferrier (1843-1928) beschreef het verschijnsel 'hemi-neglect' (een verwaarlozing van de helft van het gezichtsveld als gevolg van halfzijdige uitval van een deel van de hersenschors) en deed onderzoek naar de rol van de frontale schors.

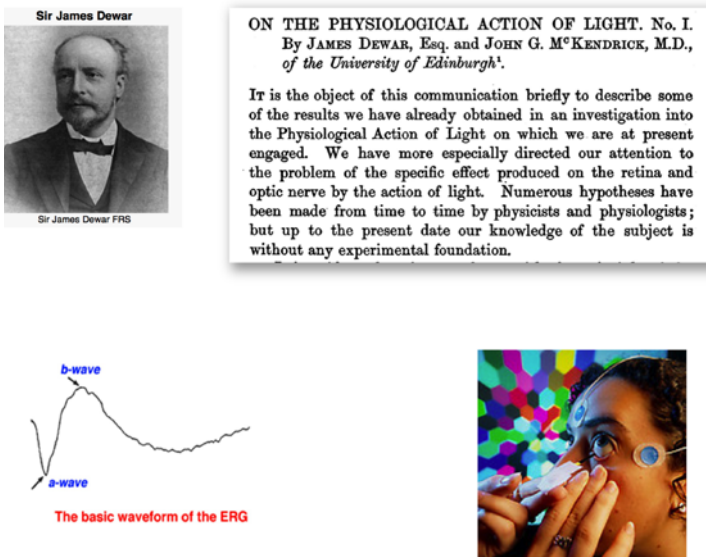
Rezzo Balint (1874-1929) beschreef het Balint syndroom (het verschijnsel dat iemand als het ware 'ziende blind' is, vooral wanneer naar verschillende voorwerpen tegelijkertijd wordt gekeken).

De biochemicus Wollaston (1766-1828) beschreef als onderzoeker zijn eigen aanvallen van hemianopsie.

Langzamerhand vonden steeds meer nieuwe technieken om het visueel systeem experimenteel te onderzoeken, hun weg naar de kliniek.

In 1875 werd voor het eerst een electro-retinogram (ERG) gemaakt door twee Schotse geleerden: James Dewar en John McKendrick. Een ERG is een methode waarbij de veranderingen in elektrische activiteit van het netvlies worden gemeten. Met deze technologische doorbraak kon nu ook het functioneren van het netvlies gemeten worden.

Door deze technologische ontwikkelingen nam het experimenteel en klinisch onderzoek naar de werking van het visueel systeem een steeds grotere vlucht.



Figuur 9: De ontwikkeling van electro-fysiologische afleidingen door James Dewar en John Mc Kendrick.

Betekenis voor mensen met visuele beperkingen

De oorzaken van visuele beperkingen werden steeds beter begrepen, maar konden nog lang niet altijd behandeld worden. Operatie technieken werden steeds verfijnder, maar infecties lagen altijd op de loer. Pas met de komst van antibiotica konden infecties effectief bestreden worden. Hiermee werd het mogelijk een veel voorkomende oorzaak van blind- of slechtziendheid effectief te bestrijden. In maatschappelijk opzicht waren rond 1926 mensen met een visuele beperking nog steeds afhankelijk van liefdadigheid. Hoewel er kwalitatief goed onderwijs werd gegeven, was deze scholing niet voor iedereen weggelegd. Er was ook geen recht op werk. Tegen deze situatie kwam verzet.



Figuur 10: Protestdemonstratie van de Nederlandse Blindenbond in de van Baerle straat in Amsterdam.
Bron: Amsterdams gemeentearchief

De protesten leidden er uiteindelijk toe dat een wet werd aangenomen waarin de leerplicht en recht op werk voor slechtzienden werd opgenomen. Van overheidswege werden instellingen in het leven geroepen die deze taken ter hand namen. Hiermee werd verdere professionalisering van zorg en revalidatie ten behoeve van mensen met een visuele beperking mogelijk. Alleen stonden de meeste van deze instellingen buiten de grote steden, hetgeen wel de zorg bevorderde maar niet de participatie in de samenleving.



Figuur 11: Blindeninstituut Bussum. Bron: Het Streekarchief Gooi en Vechtstreek te Hilversum (SAGV). Film: <http://youtu.be/zga-BuORYUY>

Het nieuwe tijdperk

Maatschappelijke ontwikkelingen

Het duurde tot ver na de Tweede Wereldoorlog voordat hierin verandering kwam. Het land moest bestuurlijk en economisch weer worden opgebouwd. Bestaande instellingen voor blinden en slechtzienden veranderden echter nog niet. Pas rond 1980 startte een ingrijpend proces van herstructurering. De blindenbesturen werden geconfronteerd met mondige ouders, een verjongde belangenvereniging van blinden en slechtzienden en geprofessionaliseerde medewerkers aan de instituten. Deze hadden andere opvattingen dan de gevestigde orde over de ontwikkelingsmogelijkheden en participatie van kinderen en volwassenen met een visuele beperking.

Vanaf 1987 ontstond een landelijke structuur met zes regio's, waarin een bedrijfsmatige organisatie van de dienstverlening werd ingevoerd en de revalidatie steeds meer op wetenschappelijke grondslag werd gebaseerd.

Wetenschappelijke ontwikkelingen

Na de tweede wereldoorlog volgde een explosie van wetenschappelijke ontdekkingen over de werking van het visueel systeem. Verschillende onderzoekers kregen de Nobel prijs als erkenning voor hun baanbrekend werk op het gebied van het visueel systeem.

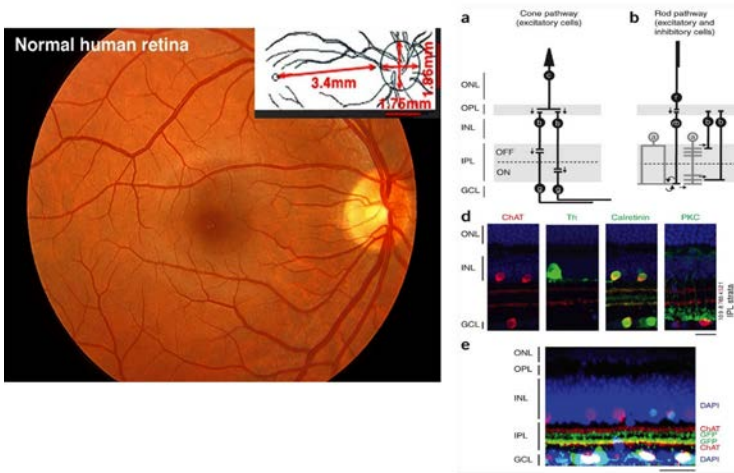


Figuur 12: Nobel prijswinnaars visueel systeem. Links: Granit, Wald en Hartline kregen in 1967 de Nobelprijs voor hun werk over de primaire fysiologische en chemische processen in het oog. Rechts: Hubel and Wiesel (1981) kregen de Nobel prijs naar aanleiding van hun baanbrekend werk over de functionele organisatie van de visuele schors.

Verwerking van visuele informatie in het oog

Van het oog kennen we inmiddels tot in detail vorm en functie van de onderdelen. We begrijpen hoe licht wordt omgezet in zenuwactiviteit en hoe deze signalen na omzetting via een complex netwerk in het netvlies naar de hersenen worden vervoerd. We weten ook steeds beter welke erfelijke factoren een rol spelen, bijvoorbeeld welke genen betrokken zijn bij nachtblindheid.

Door deze nieuwe ontwikkelingen krijgen we ook steeds meer inzicht in de oorzaken van oogziektes en hoe deze voorkomen of behandeld kunnen worden.

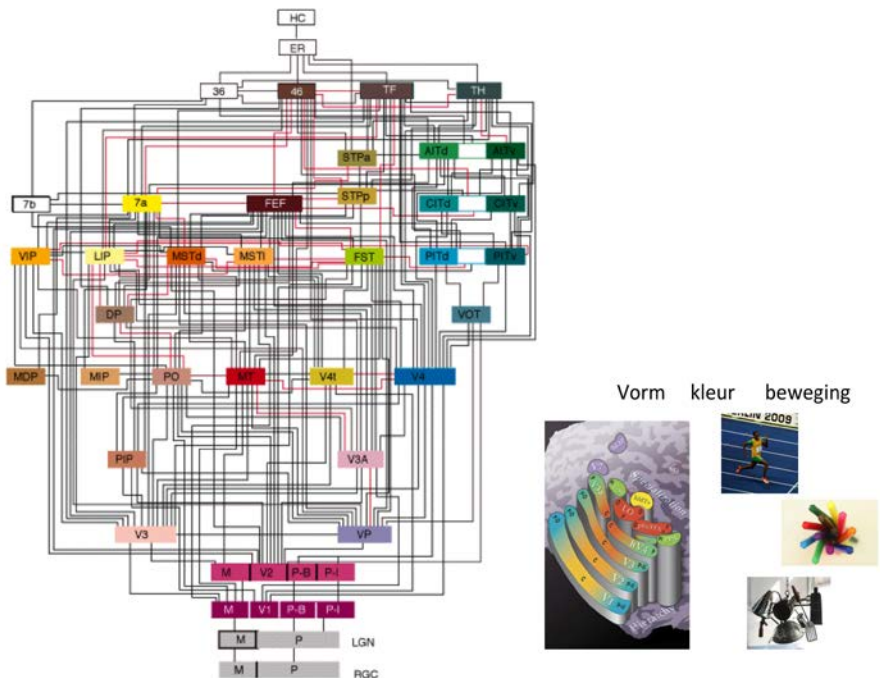


Figuur 13 Links: Aanzicht van het netvlies (Kolb H, The organization of the Retina and Visual system, webvision.med.utah.edu). Rechts: retinale circuits en genexpressies. Gensat project Siegart et al, Nature Neuroscience, 2009

Verwerking van visuele informatie achter het oog

Het werk van Hubel en Wiesel was een katalysator voor onderzoek naar de werking van de visuele gebieden in de hersenschors. Zonder in te gaan op alle details levert de verwerking van visuele informatie vanaf de primaire visuele schors (area 17 volgens Brodmann) het beeld op van een uitgebreid netwerk van verbindingen. Uit de linker figuur blijkt dat alles met elkaar verbonden is.

Niettemin wordt visuele informatie in de hersenen opgesplitst in verschillende modaliteiten, zoals vorm, beweging en kleur. Deze modaliteiten worden in verschillende gebieden verwerkt.



Figuur 14: Links: Stroomschema van de verwerking van visuele informatie in de hersenen (van Essen). Rechts: hiërarchische opbouw visuele gebieden, met opsplitsing van visuele informatie in verschillende modaliteiten (beweging, vorm, kleur)

Visuele informatieverwerking van jong tot oud

Een belangrijke uitdaging voor de komende tijd is om inzicht te krijgen in de dynamiek van de processen die plaatsvinden tijdens ontwikkeling en veroudering.

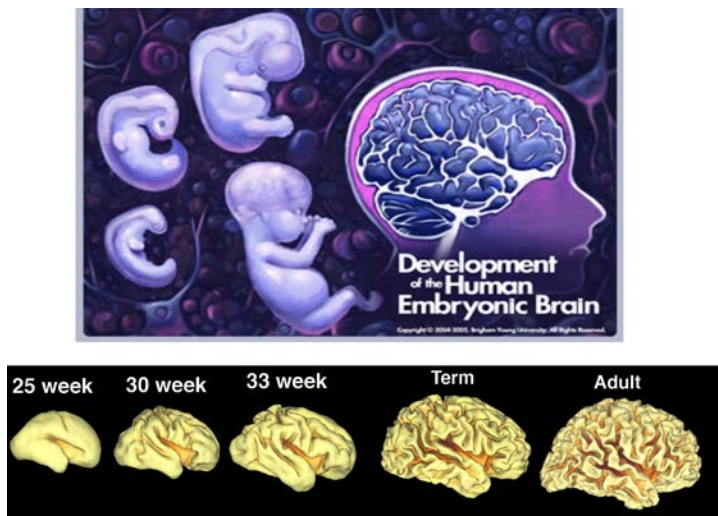
Voor het visueel systeem vertaalt zich dit in de volgende vragen

- Hoe verloopt de ontwikkeling van het visueel systeem?
- Wat zijn de korte en lange termijn effecten van verstoorde ontwikkeling?
- Hoe kan het visueel systeem zich aanpassen aan veranderende omstandigheden?
- Wat zijn effecten van veroudering op visuele informatieverwerking?

Deze vier vragen die de kern vormen van de leeropdracht visuele informatie verwerking, zijn in wetenschappelijk, klinisch en maatschappelijk opzicht van belang.

Inzichten in de ontwikkeling van het visueel systeem

Tijdens het ontwikkelingsproces kunnen veel zaken fout gaan. Een periode van zuurstof tekort, een infectie, of blootstelling aan schadelijke stoffen kan ertoe leiden dat het functioneren van het brein verstoord raakt. Omdat 40% van de hersenen betrokken is bij visuele informatieverwerking is de kans erg groot dat er ook iets mis gaat met deze verwerking. Aan het oog is niets te zien, zelfs de gezichtsscherpte kan normaal zijn, maar toch kan een kind moeite hebben met het waarnemen van beweging of het identificeren van een voorwerp in een drukke omgeving. Deze problemen worden aangeduid als cerebrale visuele inperkingen (afgekort CVI).



Figuur 15: Verschillende ontwikkelingsstadia van de hersenen tijdens de embryonale fase.

Bron: www.hhmi.org/biointeractive/development-human-embryonic-brain.

Laten we eerst kijken naar de ontwikkeling van de hersenen en het visueel systeem. Gedurende de vroege ontwikkeling in de baarmoeder ondergaat het brein enorme veranderingen. Er wordt een astronomisch aantal zenuwcellen gevormd, van 10.000 in de eerste maand tot 10 miljard na negen maanden. Deze cellen moeten naar de juiste plek migreren en onderlinge verbindingen maken, om uiteindelijk hun definitieve taak op zich te kunnen nemen. Met de ontwikkeling van de hersenen begint ook de ontwikkeling van het visueel systeem al voor de geboorte. Met name tussen week 25 en het moment van de geboorte neemt het hersenvolume enorm toe.



Visuele verstoringen tijdens de ontwikkeling: Cerebral visual impairments (CVI)



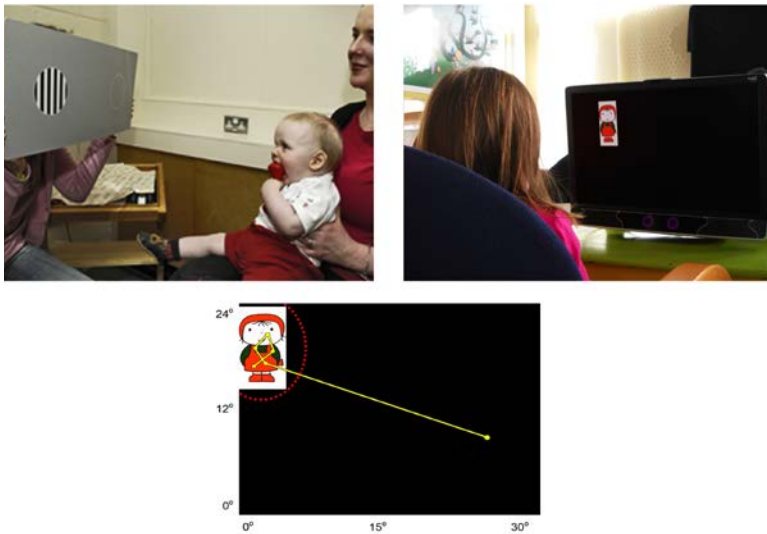
Figuur 16: Ontwikkelingsstoornissen van het visueel systeem leiden tot CVI

Wetenschappelijk, klinisch en maatschappelijk belang

In Nederland neemt het aantal vroeg geboren kinderen (prematuren < 37 weken) toe met 20.000 kinderen per jaar. Hiervan worden ongeveer 2300 kinderen tussen de 25-32 weken geboren. Door verbeterde zorg zijn hun overlevingskansen sterk toegenomen. Desondanks neemt aantoonbare hersenschade bij deze kinderen toe. Recente studies tonen aan dat ongeveer 37% van de prematuur geboren kinderen op latere leeftijd ontwikkelings- en/of coördinatieproblemen heeft. Er is een vergelijkbaar risico op het ontwikkelen van CVI.

Omdat visuele informatie een belangrijke bron is voor de ontwikkeling van intelligentie en vaardigheden bestaat er een grote kans op ontwikkelings-achterstand op latere leeftijd.

Eye tracking & Preferential Looking



Figuur 17: Links: Preferential looking met een Teller kaart. Rechts: De moderne variant met een Tobii eye tracker. Onderste paneel: Oogbewegingsregistratie Het kind kijkt vanuit rechtsonder naar de stimulus.

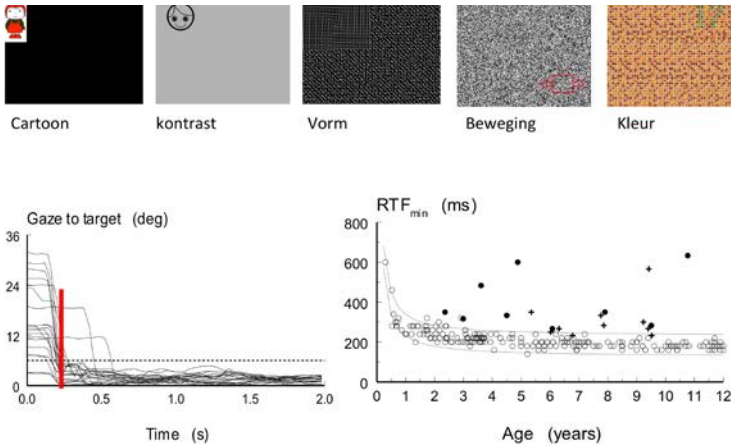
Wat is de uitdaging ?

De impact van hersenschade op de kwaliteit van visuele informatieverwerking kan bij kinderen pas vanaf 4-6 jaar in kaart worden gebracht door middel van neuropsychologische testen. De kinderen moeten namelijk de vragen kunnen begrijpen en er antwoord op kunnen geven. Op dit moment zijn er geen geschikte testen beschikbaar voor kinderen jonger dan 4 jaar. Hierdoor is er nog steeds weinig bekend over visuele problematiek bij prematuur geboren kinderen gedurende hun eerste levensjaren. Aangezien de rijping van de visuele banen rondom de geboorte in volle gang is, is het heel belangrijk om kinderen op veel jongere leeftijd op te sporen dan nu het geval is en om te starten met gerichte interventie.

Noodzaak voor innovatie

Er is dus een dringende noodzaak te komen tot een innovatieve aanpak om op jonge leeftijd visuele informatieverwerking te kunnen meten. De oplossing hebben we gevonden door gedrag en techniek te combineren. In dit geval maken we gebruik van 'Preferential looking', een reflex waardoor een kind al op zeer jonge leeftijd 'automatisch' naar een afbeelding kijkt in combinatie met een 'eye tracker', een apparaat om de oogbewegingen te registreren.

Met deze techniek kunnen we de reactietijd van de oogbewegingen naar een plaatje met specifieke eigenschappen (vorm, kleur, beweging, contrast) bepalen.



Figuur 18: Bovenste panelen: verschillende visuele stimuli die gebruikt worden in eye tracker test. In telkens een van de vier kwadranten wordt een bepaalde stimulus getoond. Indien de stimulus gezien wordt, maakt het kind automatisch een oogbeweging naar de stimulus na een zekere reactietijd (rechter paneel).

Deze toepassing heeft geleid tot een intensieve samenwerking tussen Koninklijke Visio en Neurowetenschappen. In één van de gezamenlijke projecten, gesubsidieerd door ZonMw-Inzicht, worden kinderen met verhoogd risico op CVI over meer jaren gevolgd. Door de reactietijden van een kind dat een verhoogd risico heeft op CVI, te vergelijken met die van gezonde controle kinderen van dezelfde leeftijd kan een betrouwbare schatting worden gemaakt van problemen met visuele informatieverwerking.

Ook is de samenwerking aangegaan met de afdeling neonatologie van het Erasmus MC-Sophia. Op de afdeling Neonatologie worden de ouders van te vroeg geboren kinderen benaderd voor deelname aan een onderzoek naar de visuele ontwikkeling van hun kind. Deze kinderen worden vanaf een half jaar oud getest op hun visueel functioneren. Tevens worden bij deze kinderen standaard hersenscans (MRI/DTI) op de leeftijd van 40 weken gemaakt. De eerste resultaten van deze combinatie van structurele en functionele screening laten verschillen zien tussen a-term en pre-term geboren kinderen. Zelfs zonder zichtbare hersenschade op de scan hebben extreem prematuur geboren kinderen op 1- en 2-jarige leeftijd vertraagde oogbewegingsreacties voor specifieke stimuli, met name voor beweging en kleur.



Figuur 19: DTI image scans van een te vroeg geboren kind.

Een logische vervolgstap is kinderen met vertraagde oogbewegingsreacties voor interventie door te verwijzen naar visuele revalidatie centra. Daarmee ontstaat een compleet zorgpad. Ook ouders/begeleiders kunnen zelf een belangrijke rol spelen in dit proces door het visueel stimuleren van hun kind onder professionele begeleiding.

Effecten van veroudering op visuele informatie verwerking

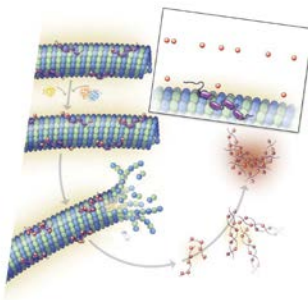
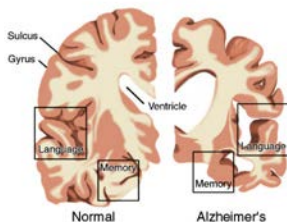
Door de vergrijzing in de populatie neemt de komende jaren het aantal mensen ouder dan 50 jaar sterk toe. Het merendeel van deze groep wil en kan door verbeterde leefomstandigheden tot op hogere leeftijd zelfstandig blijven. Niet alleen in de Westerse wereld, maar ook in een land als China worden mensen steeds ouder. Naar verwachting zal in de toekomst ruim de helft van de bevolking van een stad als Shanghai met 18 miljoen inwoners ouder zijn dan 65 jaar.

VISUELE INFORMATIEVERWERKING EN VEROUDERING



Figuur 20: Visuele informatieverwerking en veroudering

Met de hogere levensverwachting neemt ook het aantal ouderen met een neurodegeneratieve aandoening sterk toe. In 2010 waren er wereldwijd naar schatting 35 miljoen patiënten met een neurodegeneratieve aandoening. De voorspelling is dat dit aantal gaat oplopen tot uiteindelijk 115 miljoen in 2050.



Cause category	2005		2015		2030	
	No. of DALYs (000)	Percentage of total DALYs	No. of DALYs (000)	Percentage of total DALYs	No. of DALYs (000)	Percentage of total DALYs
Epilepsy	7 308	0.50	7 419	0.50	7 442	0.49
Alzheimer and other dementias	11 078	0.75	13 540	0.91	18 394	1.20
Parkinson's disease	1 617	0.11	1 762	0.12	2 015	0.13

Figuur 21: Prognoses van de kosten van Parkinson en Dementie uitgedrukt in disability-adjusted life year (DALY).

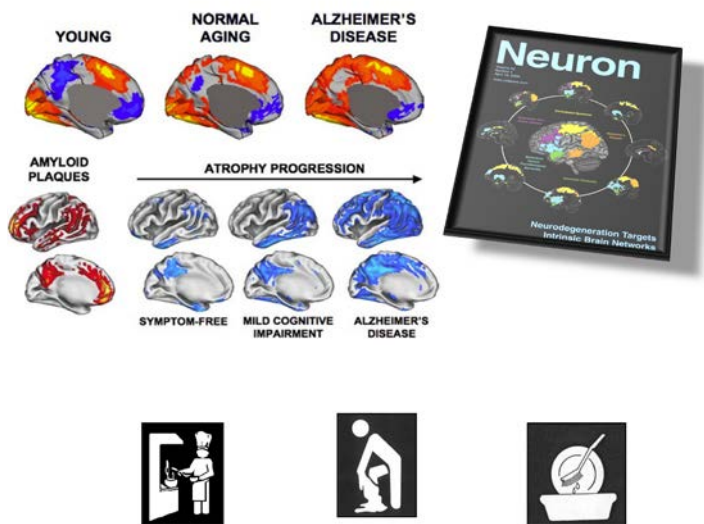
Dementie en de ziekte van Parkinson zijn de meest bekende en meest voorkomende vormen van neurodegeneratieve aandoeningen. Dementie wordt gekenmerkt door achteruitgang van cognitieve vermogens. Bij de ziekte van Alzheimer (AD) staan geheugenproblemen op de voorgrond.

Bij de ziekte van Parkinson zijn vooral motorische problemen, zoals tremor en bradykinesie, algemeen bekend. De laatste jaren wordt het steeds duidelijker dat deze ziektebeelden niet of het geheugen of de motoriek aantasten, maar dat er een overlappend spectrum van uitvalsverschijnselen is. Problemen met de motoriek komen ook voor bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, met Lewy Body en vasculaire dementie. Geheugenproblematiek komt ook voor Parkinson patiënten in een later stadium van de ziekte. Daarnaast komen bij dementie en Parkinson patiënten ook visuele stoornissen voor.

Maatschappelijk belang

Dementie en de ziekte van Parkinson hebben een grote impact op de zelfredzaamheid en daarmee op de zelfstandigheid van patiënten. Het is daarom van groot belang om meer zicht te krijgen op problemen die spelen en in welk stadium van de ziekte deze optreden. Wat kan de wetenschap hieraan bijdragen? Wanneer we in aanmerking nemen dat ons brein bestaat uit een netwerk waarin allerlei gebieden met elkaar

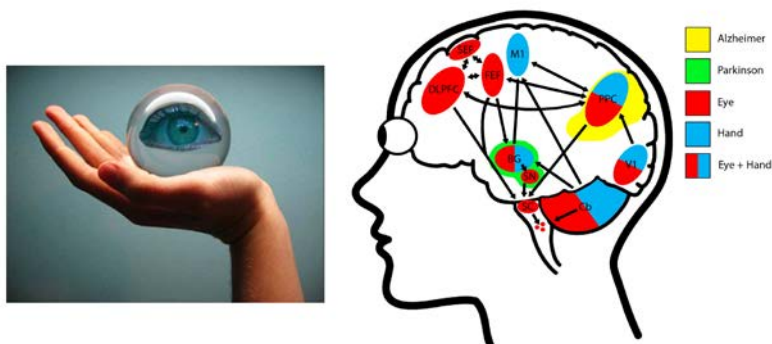
verbonden zijn, dan moeten we uit zien te vinden welke gebieden tijdens een bepaalde taak met elkaar 'praten'. Een methode om dat uit te zoeken is gebruik maken van een hersenscan techniek genaamd 'resting state f-MRI'. Dit is een techniek waarbij men kijkt naar de activiteiten van verschillende hersengebieden in rust. Uit de samenhang in activiteit tussen verschillende hersengebieden krijgt men een idee welke gebieden functioneel aan elkaar gekoppeld zijn. Men noemt dit activatie patroon het 'default netwerk'.



Figuur 22: Samenhang in structurele en functionele veranderingen bij Alzheimer.

Bij mensen met de ziekte van Alzheimer is aangetoond dat er al in een vroeg stadium een verminderde samenhang bestaat in dit default netwerk. Met andere woorden verschillende gebieden 'praten' minder goed met elkaar. Deze verminderde functionele samenhang gaat gepaard met een neerslag van plaques in cellen die in deze gebieden liggen.

Deze veranderingen strekken zich uit over verscheidene gebieden: de temporale cortex, betrokken bij het geheugen, de prefrontale schors, betrokken bij planning en de pariëtale schors, betrokken bij de ruimtelijke visuele oriëntatie. Het achterste deel van de pariëtale schors (PPC) is een belangrijk gebied omdat dit deel de verbinding vormt tussen pariëtale en frontale schors. Omdat deze gebieden betrokken zijn bij de omzetting van visuele informatie naar motoriek, is het te verwachten dat bij neurodegeneratie een afname van motorische vaardigheden optreedt.

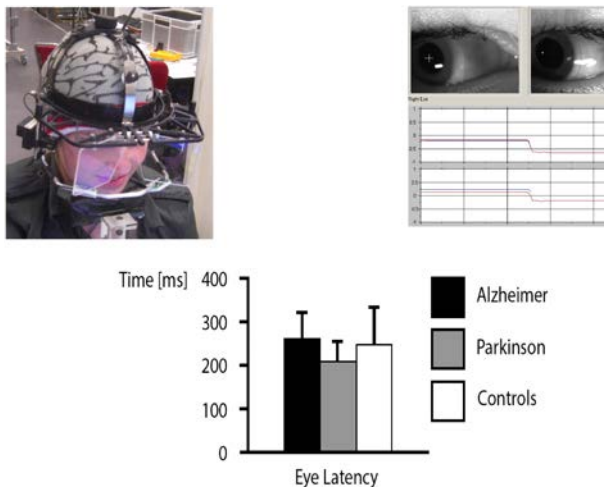


Figuur 23: Verstoring van visuo-motorische integratie ten gevolge van Alzheimer en Parkinson.

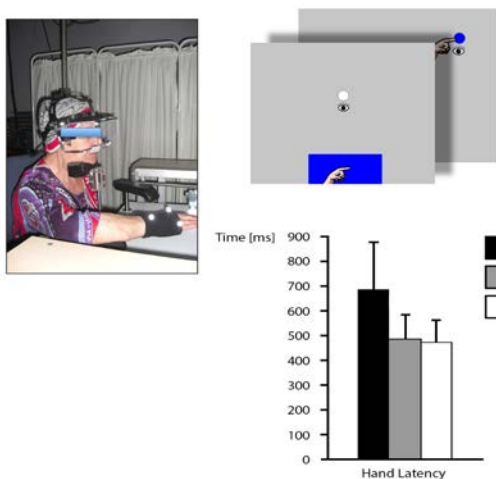
Ook Parkinson patiënten vertonen als gevolg van een verstoring in de aanmaak van dopamine in een kern genaamd de substantia nigra (zwarte substantie) specifieke neurodegeneratieve schade (deze kern is groen gemarkeerd in de figuur). Deze kern maakt onderdeel uit van de basale ganglia, een gebied dat naast de planning van motoriek ook betrokken is bij de integratie van visuele perceptie en bij het plannen en uitvoeren van oog- en handbewegingen.

Vanuit het idee dat verschillende vormen van dementie leiden tot specifieke veranderingen in het uitvoeren van motorische taken, hebben we een meetopstelling ontwikkeld die oog- en handbewegingen registreert terwijl een proefpersoon of patiënt oog-handtaken uitvoert op een aanrakingsgevoelig scherm. Met behulp van deze opstelling kan de coördinatie van oog- en handbewegingen bij onder meer reflex-, planning- en geheugentaken gemeten worden. De parameters die worden verzameld met deze meetopstelling vormen gezamenlijk het 'motorisch profiel'.

In samenwerking met het Alzheimer Centrum Zuid-West Nederland en de afdeling Neurologie werken we nu aan de uitbreiding van een klinisch motorische database van patiënten en controles. Ons uiteindelijke doel is deze methode als routinematig klinisch instrument te implementeren.



Figuur 24: Oogbewegingsregistraties met behulp van een infrarood eye tracker. Reactietijden van het oog zijn SNELLER bij Parkinson en LANGZAMER bij Alzheimer patiënten ten opzichte van controles



Figuur 25: Hand bewegingsregistraties met behulp van een infrarood tracker (VICON). Onderste paneel: Resultaten van een oog-hand reflextaak. Handbewegingen tonen geen verschil tussen Parkinson en controles, terwijl Alzheimer patiënten juist trager zijn.

Toekomst verkenning

In deze rede heb ik u meegenomen op een reis door de tijd om de toegenomen kennis over en veranderende inzichten in het visuele systeem te laten zien. Maar we staan nog maar aan het begin: Op celniveau komt vanuit de genetica, proteomica en cellulaire fysiologie steeds meer gedetailleerde kennis van de cellulaire bouwstenen van dit netwerk beschikbaar.

Op systeemniveau zijn twee ontwikkelingen van belang:

- De verfijning van functionele imaging technieken, zoals f-MRI en functional NIRS waarmee de activiteit van het visueel systeem in relatie tot functie direct gemeten kan worden.
- De oprichting van een aantal grote internationale consortia, zoals het human connectome project. Deze zetten enorme databases op waarin alle mogelijke informatie over de werking van onze hersenen wordt verzameld. Hierdoor ontstaat op termijn de mogelijkheid om het visueel systeem op de computer te simuleren.

Het onderzoek binnen de leerstoel visuele informatieverwerking levert via gekwantificeerde metingen van visuele functies tijdens ontwikkeling en veroudering een belangrijke bijdrage aan de kennis over het visueel systeem. De factor tijd speelt daarbij een belangrijke rol; om de werking van onze hersenen te begrijpen, moeten we beseffen dat de netwerken in ons brein dynamisch en voortdurend aan veranderingen onderhevig zijn.

Vertaling van wetenschap naar praktijk

Veranderende inzichten in zorg en revalidatie zijn nauw verweven met nieuwe wetenschappelijke inzichten en technologische innovatie. Zo worden experimenteel op diverse plaatsen in de wereld retinale chips geïmplantéerd bij mensen die blind geworden zijn. Met dit implantaat kunnen deze mensen weer beperkt zien. Ongetwijfeld zal deze techniek verder verfijnd worden.

Deze technologische innovatie maakt de vraag die Molyneux in de 16^{de} eeuw stelde, weer actueel: Wat kunnen deze mensen zien en hoe gaan ze daar mee om? De kennis over het visueel functioneren die expertisecentra voor slechtziende mensen vanuit de praktijk hebben opgebouwd is volgens mij essentieel om deze vraag te beantwoorden. Daar waar nu het revalidatieproces veelal gericht is op het leren compenseren, kan in de nabije toekomst daadwerkelijk visuele revalidatie geboden worden. Ditzelfde geldt voor toepassingen als gen- en stamcel therapie in het netvlies bij mensen met macula degeneratie. Het is niet voldoende de visus te meten voor en na behandeling.

Goed visueel functioneren vindt plaats in de dagelijkse omgeving; het is noodzakelijk voor het verrichten van de dagelijkse handelingen in en rond het huis, voor deelname aan het verkeer, voor deelname aan onderwijs, het arbeidsproces en voor sociale interacties.

Dit vraagt om een integrale aanpak waarbij wetenschap, kliniek, revalidatie en cliënt van en met elkaar kunnen leren. Vanuit de leerstoel visuele informatieverwerking zal ik mij voor dit boeiende proces inzetten.

Internationale samenwerking

Visuele stoornissen zijn een mondiaal probleem. Vanuit de wereld gezondheidsorganisatie (WHO) is in 1999 het initiatief genomen voor het VISION 2020 programma. Het doel is alle gevallen van vermijdbare slechthziendheid en blindheid te elimineren voor het jaar 2020. Vanuit de leerstoel visuele informatieverwerking leveren wij samen met collega's uit India al een bijdrage aan dit doel met de introductie van een nieuwe methode om glaucoom te meten.

Van hun enthousiasme en vindingrijkheid kunnen wij veel leren. Op het gebied van CVI werken we al samen met het Karolinska Instituut in Zweden. De komende jaren wil ik mij inspannen om deze internationale samenwerkingstrajecten verder uit te breiden.



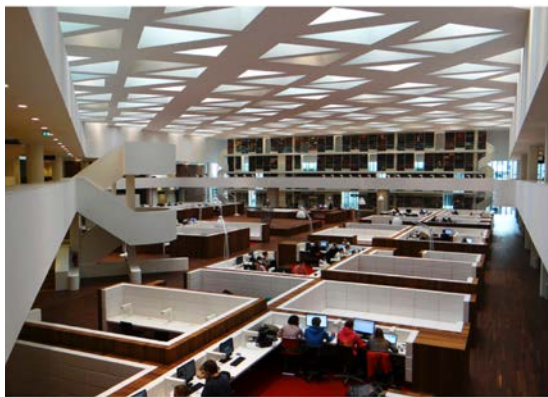
Onderzoek naar glaucoom in samenwerking met
SANKARA NETHRALAYA,
Vision Research Foundation, Chennai, India



Figuur 26: Uitleg over glaucoom metingen met behulp van een eye tracker in Chennai, India.

Onderwijs

Onderwijs is het belangrijkste middel om kennis over te brengen aan de volgende generatie. Ik heb altijd met veel plezier Fysiologie onderwijs gegeven aan inmiddels meer dan 10.000 geneeskunde studenten. Ik hoop dat ik hun enig inzicht heb kunnen geven in dit vakgebied en dat ze inmiddels goede en kritische dokters zijn of zullen worden.



Figuur 27: Het nieuwe onderwijscentrum van het Erasmus MC.

In het bijzonder voel ik mij betrokken bij het Research Master onderwijs. Toen ik in 2002 de taak van Opleidingsdirecteur op mij nam, zag ik behoorlijk op tegen het bureaucratisch proces van accreditatie bij de Nederlandse Vlaamse Accreditatie Organisatie. Inmiddels zijn we voor de derde maal bezig met dit proces, en ik moet u bekennen: Ik zie er nog steeds tegenop. Maar daar staat tegenover dat we als afdeling Neurowetenschappen een internationaal erkende opleiding hebben neergezet. Ieder jaar schrijven zich studenten afkomstig uit allerlei delen van de wereld in voor de selectiefase, de Summerschool.

De opleiding functioneert ook als kweekvijver voor promovendi binnen en buiten onze afdeling. Met hun nieuwsgierigheid en werklust leveren Research Master studenten een belangrijke bijdrage aan de onderzoeksgroepen van de afdeling neurowetenschappen. In gesprekken met officials en studenten in India heb ik geconstateerd dat er veel belangstelling bestaat voor uitwisselingsprogramma's. Hier liggen kansen om de internationale samenwerking met het Erasmus MC uit te bouwen.

Dankwoord

Als afsluiting van deze rede wil ik graag een aantal mensen bedanken die in het heden of verleden een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn loopbaan.

Allereerst wil ik de Rector Magnificus, Prof. Huib Pols en het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, in het bijzonder de voorzitter Mevrouw Pauline van der Meer Mohr bedanken voor het instellen van deze leerstoel. Ook bedank ik de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, in het bijzonder de decaan Prof. Jaap Verweij, voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik ben veel dank verschuldigd aan de voorzitter van de Raad van Bestuur van Koninklijke Visio, Marten de Bruine. Jouw persoonlijke inzet om deze leerstoel mogelijk te maken, waardeer ik ten zeerste. Ik bewonder je inzet bij voor de doelgroep van Koninklijke Visio. Directeur Paul Verburg van Visio Zuidwest Nederland, heeft zich vanaf het begin ingezet de samenwerking inhoudelijk en structureel te bevorderen. Ik wil je hiervoor hartelijk danken. Inmiddels heb ik ook vele anderen bij Koninklijke Visio leren kennen. Jullie ervaring en expertise zijn van onschatbare waarde. Mijn dank voor jullie aandeel in onze gezamenlijke projecten is groot.

Mijn loopbaan is begonnen met een aanstelling als promovendus bij Prof. Han Collewyn. Hij heeft mij met zijn vak- en knutselkennis geïnspireerd om me blijvend aan de wetenschap te wijden. Ik ben vereerd dat je vandaag aanwezig bent.

Prof. Chris de Zeeuw en Prof. Gerard Borst, jullie ben ik erkentelijk voor de ruimte die jullie mij hebben geboden om binnen de afdeling Neurowetenschappen mijn eigen onderzoeksgroep op te bouwen. Het onderzoek richtte zich aanvankelijk vooral op het evenwichtsorgaan. Dit gebeurde in nauwe samenwerking met Prof. Louw Feenstra toenmalig afdelingshoofd van de KNO. Ik denk met plezier terug aan onze samenwerking.

Na de samenvoeging van de afdeling Biomedische Natuurkunde met de afdeling Neurowetenschappen ontstonden er nieuwe mogelijkheden. Johan Pel kwam mijn onderzoeksgroep versterken.

Beste Johan, jouw achtergrond als ingenieur was en is onmisbaar om de visuele onderzoekslijnen uit te bouwen. Bovendien bleek je een uitstekende begeleider van de toenemende stroom aan Research Master en PhD studenten. Ik dank je voor je positieve instelling en voortdurende steun. Samen vormen we een goed team en ik hoop dat dit nog lang zo mag blijven.

Ik dank ook alle keuzeonderzoek-, Research Master studenten en promovendi voor hun enthousiasme en werklust.

Prof. Steven Lamberts en Raoul Tan vervullen een belangrijke rol bij het initiëren van samenwerking met Aziatische partners. Jullie contacten met ambassades, ministeries en universiteiten openen deuren die anders gesloten zouden zijn gebleven.

Op een dag als deze komen ook de herinneringen boven aan de dierbaren die dit moment niet meer mee kunnen maken:

Mijn beide ouders en mijn schoonvader, die in het afgelopen decennium zijn overleden en mijn jongere broer van wie ik vorig jaar afscheid moest nemen. Mijn ouders ben ik nog steeds dankbaar voor hun liefdevolle opvoeding en de mij geboden kans om te studeren. Ik ben misschien wel één van de weinige hoogleraren die kan zeggen dat hij blij is dat zijn schoonmoeder deze plichtigheid kan meemaken. Hampa, ik ben blij met je aanwezigheid.

Tot slot richt ik mij tot mijn gezin.

Martijn, ik was al benieuwd naar je gezichtsvermogen toen je een half jaar oud was. Je werd als baby van zes maanden al 'gebruikt' voor wetenschappelijke doeleinden, doordat ik je visus liet testen op basis van preferential looking. Inmiddels heb je van je scherpe analytische blik je handelsmerk gemaakt en bouw je hiermee een loopbaan op als consultant. Als je vader hoop ik wel op een milde blik.

Iris, jij had al heel jong een goed observatievermogen waarmee je je klasgenootjes en leerkrachten wist te karakteriseren. Ook gaf je al jong bijles en trad je als leerling en student op als mentor. Deze eigenschappen komen tot hun recht in je huidige specialisatie tot revalidatie arts. Ik hoop dat we nog regelmatig op mijn werkkamer gesprekken, door jou aangeduid als 'quality time met mijn vader' kunnen blijven voeren. Als je vader hoop ik je promotie mee te mogen maken.



Lieve Sanny, jij bent mijn grote liefde en betekent veel voor me in vele opzichten. Ik beschouw het als een voorrecht om niet alleen samen met je te leven, maar ook samen met je te werken. Met je strategisch inzicht, consistente redeneringen en oog voor cliënten ben jij diegene die wetenschappelijke projecten zoals die met eyetracking op een hoger peil brengt. Ik waardeer het bijzonder dat je bereid bent tot in de kleine uurtjes mijn teksten, waaronder deze rede, onder handen te nemen en me uit te dagen de kern van mijn betoog onder woorden te brengen. Deze leerstoel beschouw ik mede als de vrucht van jouw werk. Ik hoop samen nog veel inzicht te ontwikkelen en beloof je plechtig meer tijd te reserveren voor het samen genieten van uitzichten.

Ik heb gezegd.

Literatuur

Buckner R. et al. (2008), The Brain's Default Network, Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Ann N.Y. Acad. Sci* 1124:1-38

Goss D.A. (2008). William Molyneux and the optometry content of his 1692 book *Dioptrica Nova*. *Hindsight*. 39(2):67-71.

Glickstein M. (2014). *Neuroscience – a historical introduction*, Cambridge, MA, MIT Press, 2014, 424 pp., ISBN 9780262026802

Kolb H, *The organization of the Retina and Visual system*, webvision.med.utah.edu.

Sabra, A.I. (1981) *Theories of light from Descartes to Newton*. Cambridge University Press, London.

Siebert S. et al. (2012), Transcriptional code and disease map for adult retinal cell types *Nature Neuroscience* 15(3): 487-495.

Smith, A. M. (1990) 'Knowing things inside out: The Scientific Revolution from a Medieval Perspective.' *American historical review* 95: 726-744.

Van Essen, D.C. (2004) Organization of visual areas in macaque and human cerebral cortex. In: *The Visual Neurosciences*. L. Chalupa and J.S. Werner, eds., MIT Press, pp. 507-521

Vos, J. *Tastend door de tijd* (2008). Twee eeuwen onderwijs en zorg voor slechtziende en blinde mensen (Amsterdam: Uitgeverij Boom, 2008, 395 blz, ISBN 978 90 8506 644 6

World Health Organization (2006).
Neurological disorders: public health challenges.
1. Nervous system diseases.
2. Public health.
3. Cost of illness. ISBN 92 4 156336

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6221-4

